

LIJEKOVI I AKUTNA BUBREŽNA OZLJEDA

MARTIN ČUK, SLAVEN ABDOVIĆ, ŽELJKA MUSTAPIĆ*

Uvod: za sada ne postoji jedinstvena definicija akutne bubrežne ozljede (acute kidney injury - AKI) u djece. U uporabi je nekoliko definicija, od kojih je najraširenija tzv. "Kidney Disease Improving Global Outcome" (KDIGO), a koja AKI definira kao naglo smanjenje bubrežne funkcije koje uključuje, ali se i ne ograničava na akutno bubrežno zatajenje, a prezentira se povećanjem serumske koncentracije kreatinina i smanjenim izlučivanjem mokraće. Prema nekim istraživanjima incidencija AKI-ja u hospitalizirane djece se kreće od 37-51%. Najčešće je povezana sa stanjima koja dovode do hipoperfuzije bubrega, lijekovima i radiološkim kontrastnim sredstvima.

Cilj: člankom se želi ukazati na povezanost AKI-ja s nefrotoksičnim lijekovima i kontrastnim sredstvima, definirati rizične skupine za razvoj AKI-ja te upoznati preventivne i kurativne mjere za AKI.

Metoda: analiza članaka objavljenih u Medline bazi podataka s ključnim riječima AKI, nefrotoksičnost, akutno bubrežno zatajenje, kontrastom - potaknut AKI.

Rezultati: obradom članaka definirani su stari i novi nefrotoksični lijekovi i kontrastna sredstva te su nađene mjere prevencije i liječenja AKI-ja.

Deskriptori: AKUTNA BUBREŽNA OZLJEDA, NEFROTOKSIČNI LIJEKOVI, KONTRASTNA SREDSTVA, BIOMARKERI

Uvod

Akutna bubrežna ozljeda se uobičajeno definira kao naglo smanjenje bubrežne funkcije. S obzirom na to da navedena definicija ne uključuje parametre i čimbenike koji imaju bitan prediktivni učinak, s vremenom je došlo do modifikacija definicije, tako da je 2004. godine predložena radna definicija AKI od strane nefroloških društava i društava intenzivne medicine koja

se odnosila na odraslu populaciju: RIFLE - "risk, injury, failure, loss, and end-stage renal disease" (1).

Konačno je Akcan-Arkan sa suradnicima 2007. predložio modificiranu definiciju prilagođenu pedijatrijskoj populaciji nazvanu pRIFLE (pediatric RIFLE), prema kojoj stupanj AKI-a ovisi o porastu serumske koncentracije kreatinina i volumenu izlučene mokraće (Tablica 1) (2). U najširoj uporabi je KDIGO klasifikacija koja na neki način objedinjuje relevantne postojeće definicije (Tablica 2) (3).

AKI je vrlo česta u bolnički liječene djece, posebno u jedinicama intenzivnog liječenja. Ovisno o definiciji incidencija se

*Klinika za dječje bolesti Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Martin Čuk, dr. med.

Klinika za dječje bolesti Zagreb

10000 Zagreb, Klaićeva 16

E-mail: dr.mcuk@gmail.com

Tablica 1.

P-RIFLE kriteriji za stupnjevanje akutne bubrežne ozljede u djece, eCrCl (procijenjen klirens kreatinina prema Schwarzovoj formuli) (2)

pRIFLE stupanj	eCrCl	Izlučivanje mokraće
Rizik (<i>Risk</i>)	eCrCl pad za 25%	< 0,5 ml/kg/h mjereno tijekom 8 h
Ozljeda (<i>Injury</i>)	eCrCl pad za 50%	< 0,5 ml/kg/h, mjereno tijekom 16 h
Zatajenje (<i>Failure</i>)	eCrCl pad za 75% ili < 35 ml/min/1,73 m ²	< 0,3 ml/kg/h mjereno tijekom 24 h Anurija tijekom 12 h
Gubitak (<i>Loss</i>)	Zatajenje koje traje dulje od 4 tjedna	
Terminalno zatajenje (<i>End stage</i>)	Terminalno zatajenje Zatajenje koje traje dulje od 3 mjeseca	

kreće od 37-51% (4). Srećom, u najvećeg broja djece, njih 45-53%, radi se o blagom stupnju AKI-ja, no valja napomenuti da je smrtnost u djece s AKI-jem 3,4%, a neka istraživanja navode da će se u čak 13,6% oboljelih razviti kronično bubrežno zatajenje (5-7). Mnogi su uzroci AKI-ja, no u ovom ćemo se članku posebno baviti nefrotoksičnim lijekovima i kontrastnim sredstvima.

Izloženost nefrotoksičnim lijekovima je sveprisutna. Moffets i suradnici su u svom istraživanju pokazali kako je čak 86% bolnički liječene djece, a čije zdravstveno stanje nije bilo kritično, bilo izloženo nefrotoksičnim lijekovima tijekom liječenja (8). Nefrotoksičnost, odnosno vjerojatnost razvoja AKI-ja se povećava ako se istovremeno primjenjuju tri nefrotoksična

lijeka, na primjer ACE inhibitor, diuretik i nesteroidni protuupalni lijek (NSAID), ili se aminoglikozid primjenjuje duže od dva dana (9).

U djece koja se liječe u jedinicama intenzivnog liječenja nefrotoksični lijekovi doprinose 25% povećanju AKI-ja (9). Mehanizam nefrotoksičnosti lijeka uključuje direktnu toksičnost na tubule, vazokonstriktivno djelovanje na glomerule, alergijski intersticijski nefritis, stvaranje kristalića, a što sve može dovesti do naglog gubitka bubrežne funkcije i do AKI-ja. Povezanost nekog nefrotoksičnog lijeka s AKI-jem je teško određiva, iz razloga što se u slučajevima toksičnog djelovanja na tubule i u intersticijskom nefritisu AKI ne mora prezentirati oligurijom već je u početku asimptomatski (10, 11).

Tablica 2.

KDIGO kriteriji za stupnjevanje akutne bubrežne ozljede u djece (3)

Stupanj	Koncentracija serumskog kreatinina	Izlučivanje mokraće
1.	1,5-1,9 puta viša od nulte ili porast viši od 26,5 $\mu\text{mol/l}$	< 0,5 ml/kg/h mjereno tijekom 6-12 h
2.	2,0-2,9 puta viša od nulte	< 0,5 ml/kg/h tijekom \geq 12 h
3.	3 puta viša od nulte ili porast serumskog kreatinina za \geq 353,6 $\mu\text{mol/l}$ ili započeto bubrežno nadomjesno liječenje ili u mlađih od 18 g smanjenje eCrCl < 35 ml/min/1,73 m ²	< 0,3 ml/kg/h tijekom \geq 24 h ili anurija \geq 12 h

KDIGO smjernice su istaknule dvije skupine lijekova: aminoglikozide i amfotericin B kao potencijalno najopasnije lijekove za razvoj AKI-ja (3).

Aminoglikozidi i amfotericin B

Aminoglikozidi imaju izdašne farmakokinetičke i farmakodinamičke prednosti, ali glavni nedostatak im je nefrotoksičnost. Aminoglikozidska nefrotoksičnost vrlo je dobro istražena i primarno je povezana s njihovim ulaskom u stanice putem receptora megalina, koji je izražen na epitelnim stanicama proksimalnog tubula (12, 13). Aminoglikozidi induciraju stvaranje mijeloidnih tjelešaca i ubrzavaju apoptozu. Učinak na glomerule je posljedica oštećenja tubula, no postoji i neposredan učinak na glomerul (14). KDIGO smjernice predlažu primjenu aminoglikozida jednom dnevno u dozama za gentamicin 5 mg/kg/dan, netilmicin 6 mg/kg/dan i amikacin 15 mg/kg dan, u infuziji od 60 minuta, uz određivanje koncentracije aminoglikozida nakon 24 h, ako se primjenjuje višekratno tijekom dana (npr. za liječenje endokarditisa) ili nakon 48 h ukoliko se primjenjuje jednokratno. Aminoglikozidi nadalje ne bi smjeli biti prva (empirijska) terapija, osim u posebnim slučajevima, a i tada bi ih se što ranije trebalo zamijeniti manje nefrotoksičnim lijekovima (3).

Amfotericin B izaziva ishemijsku ozljedu bubrega djelujući vazokonstriktorski na aferentnu arteriolu i ponekad izazivajući sistemski upalni odgovor, a toksično djeluje i na glomerularnu membranu i na membranu tubula (3). KDIGO preporučuje zamjenu amfotericin B deoksikolata s lipidnim pripravcima, a u liječenju sistemskih infekcija azolima ili ehinokandinima (3).

Kemoterapeutici

S obzirom na sve veću incidenciju malignih bolesti u pedijatrijskoj populaciji i na lijekove kojima se te bolesti liječe, sve je veća incidencija AKI-ja u djece koja primaju kemoterapiju. Gotovo da nema lijeka u toj skupini koji nema barem blagi štetni utjecaj na bubrege. Kako je tema ovog članka AKI, posvetit ćemo pozornost dvama lijekovima koji su najčešći uzročnici AKI-ja. To su ifosfamid i cisplatin. Ifosfamidsko djeluje prvenstveno na proksimalni tubul i dovodi do razvoja Fanconijevog sindroma, a AKI je sporadičan, no ipak neovisan o kumulativnoj dozi (15). U liječenih cisplatinom najčešće dolazi to tubulointersticijskog nefritisa s tubularnom nekrozom. Redovito su zahvaćeni i proksimalni i distalni tubul. Nefrotoksičnost cisplastine se smanjuje nadoknađivanjem magnezija i obilnom hidracijom prema već postojećim protokolima primjene takvih lijekova (16).

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID)

Ibuprofen je najčešće propisivani nesteroidni protuupalni lijek u pedijatrijskoj populaciji. Osim kao analgetik antipiretik te antireumatik, propisuje se i za zatvaranje Botalijevog duktusa u novorođenačkoj dobi. AKI se razvio u 6% bolnički liječene djece, s time da je od njih 75% primilo dozu unutar preporučenog raspona (17). S obzirom na svoje terapijsko djelovanje, u bubregu mogu izazvati vazokonstrikciju i hipoperfuziju, što u dehidriranih bolesnika i onih koji unose malo tekućine dovodi do AKI-ja. Drugi način izazivanja AKI-ja je tubulointersticijski nefritis.

Kontrastnim sredstvima potaknut AKI (contrast induced - CI-AKI)

Sve je veći broj AKI-ja uzrokovanih primjenom kontrastnih sredstava u ambulantnih i bolničkih pacijenata stoga je KDIGO izdao preporuke u svezi kontrastnih sredstava koji se primjenjuju u radiološkoj

dijagnostici. U smjernicama nije napravljena razlika između jednih i nejednih kontrastnih sredstava. Na sreću, incidencija AKI-ja u pacijenata koji su primili kontrastno sredstvo, a imaju urednu bubrežnu funkciju je mala i iznosi 1-2%, no u pacijenata koji imaju kroničnu bubrežnu bolest incidencija se penje na 25% (18). Kontrastna sredstva su treći po redu uzročnik AKI-ja u bolničkih pacijenata 11% (19). Kako bi se prevenirala AKI, KDIGO smjernice predlažu ispunjavanje upitnika koji bi otkrili bubrežnu bolest, informirali o prethodnoj primjeni kontrastnih sredstava. Optimalno bi bilo da kada pacijent donese nalaz da se na njemu istakne metoda kojom je određena koncentracija serumskog kreatina, kako bi se mogla odabrati adekvatna Schwarzova formula za izračun glomerularne filtracije. Ukoliko serumski kreatinin nije dostupan, smatraju dovoljnim ispunjavanje upitnika i analizu mokraće testnom trakicom (proteinurija, hematurija). Osim bubrežne bolesti, rizik za CI-AKI predstavljaju šećerna bolest, metabolički sindrom, hiperuricemija, terapija ACE inhibitorima, ženski spol, multipli mijelom, ciroza jetre, transplantirani bubreg, hipovolemija, sepsa, starija životna dob, hipertenzija te trenutačno liječenje nefrotoksičnim lijekovima (20-22). Navedeno se većinom odnosi na odraslu populaciju, ali je primjenjivo i na djecu. Kod CT angiografije preporučuje se primjena izoosmolarnih ili niskoosmolarnih jednih kontrastnih sredstava i to tako da se koristi fiziološka otopina kao "contrast chaser" (ispirač), za što postoje posebni infuzomati. Količina kontrastnog sredstva bi se trebala izračunavati prema tjelesnoj masi (22, 3).

Gadolinijevi kelati su u širokoj upotrebi kao kontrastno sredstvo za magnetsku rezonanciju. KDIGO preporučuje upotrebu makrocikličkih kelata ispred linearnih zbog manje toksičnosti. Najteža nuspojava navedenih sredstava je nefrogena sistem-ska fibroza o kojoj se može naći više na službenim KDIGO stranicama (Kdigo Cli-

nical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, appendix E).

U bolesnika s povećanim rizikom za razvoj CI-AKI se smatra da peroralna rehidracija nije dovoljna te se preporučuje prehidracija fiziološkom otopinom ili izotoničnim bikarbonatnim otopinama, te peroralna primjena N-acetil cisteina (23, 3). Iako je nekoliko meta analiza potvrdilo superiornost bikarbonatne otopine nad fiziološkom otopinom zbog potrebe za ručnim sastavljanjem izoosmolarne bikarbonatne otopine (77 ml 1M NaHCO₃ u 423 ml 5% glukoze) i s tim povezanih mogućih komplikacija, univerzalna upotreba nije preporučena (23-25). Optimalna prehidracija bi trebala započeti 3-12 h prije pretrage i trajati 6-12 h nakon pretrage i osiguravati diurezu $\geq 1-1,5$ ml/kg/h.

Nema dovoljno dokaza za uporabu fenoldopama ili teofilina u profilaksi. U bolesnika u kojih se provodi bubrežno nadomjesno liječenje potrebna je hemodijaliza odmah nakon pretrage i dva dana nakon pretrage (3). Preporučuje se kontrola serumске koncentracije kreatinina 12 h nakon primjene kontrastnog sredstva jer je to dovoljan prognostički marker za razvoj AKI-ja (24).

Zaključno

AKI predstavlja veliki dijagnostički i terapijski izazov kako bi se smanjila smrtnost i progresija prema kroničnoj bubrežnoj bolesti i kroničnom bubrežnom zatajenju. U pedijatrijskoj nefrologiji uvodi se pojam renalne angine, odnosno koraka prije razvoja AKI-ja, te se pokušava definirati faktor sličan troponinu koji bi trebao jasnije definirati rizične skupine (27). Rani, neinvazivni biomarkeri AKI koji trenutno najviše obećavaju su NGAL - "urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin", urinarni interleukin-18 (IL-18), "kidney injury molecule-1" (KIM-1) i serumski cistatin C. Razvijene su elektroničke baze podataka kojima je svrha identificirati bo-

lesnike koji imaju povećan rizik od razvoja AKI-ja i mjere koje povećavaju oprez u propisivanju nefrotoksičnih lijekova, naročito ako se uvodi treći nefrotoksični lijek. Jedna od njih je, prema Goldsteinu i suradnicima, NINJA - Nephrotoxic Injury Negated by Just in time Action (28) .

Skraćenice:

AKI - acute kidney injury - akutna bubrežna ozljeda
 KDIGO - Kidney Disease Improving Global Outcome
 RIFLE - risk, injury, failure, loss, and end-stage renal disease
 pRIFLE - pediatric risk, injury, failure, loss, and end-stage renal disease
 NSAID - nesteroidni protuupalni lijek
 ACE - adenozin konvertirajući enzim
 CI-AKI - contrast induced AKI
 NGAL - urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin
 IL-18 - urinarni interleukin-18
 KIM-1 - kidney injury molecule-1
 NINJA - Nephrotoxic Injury Negated by Just in time Action
 CrCl - klirens kreatinina

NOVČANA POTPORA/*FUNDING*

Nema/*None*

ETIČKO ODOBRENJE/*ETHICAL APPROVAL*

Nije potrebno/*None*

SUKOB INTERESA/*CONFLICT OF INTEREST*

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad. *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

LITERATURA

1. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup: Acute renal failure- definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and infor-

mation technology needs: The Second International Consensus Conference of Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004; 8: 204-12.

2. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int*. 2007; 71: 1028-35.
3. KDIGO AKI Work Group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012; 2: 1-138.
4. Suanthitapong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqhtani F, Koulouridis I et al. Acute Kidney Injury Advisory Group of the American Society of Nephrology: World Incidence of AKI: A meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8: 1482-93.
5. Sutherland SM, Byrnes JJ, Kothari M, Longhurst CA, Dutta S, Garcia P et al. AKI in Hospitalized children: Comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO Definitions. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10: 554-61.
6. Kaddourah A, Basu RK, Bagshaw SM, Goldstein SL. Epidemiology of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children and Young Adults. *N Engl J Med*. 2016; 376: 11-20.
7. Chawla LS, Amdur RL, Amodeo S, Kimmel PL, Palant CE. The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2011; 79 (12): 1361-9. doi:10.1038/ki.2011.42.
8. Moffett BS, Goldstein SL. Acute kidney injury and increasing nephrotoxic medication exposure in non-critically-ill children. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6: 856-63.
9. Goldstein SL. Medication - induced acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*. 2016; 22: 542-5.
10. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005; 294: 813-8.
11. Schetz M, Dasta J, Goldstein S, Golper T. Drug induced acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*. 2005; 11: 555-65.
12. Rougier F, Claude D, Maurin M. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Curr Drug Targets Infect Disord*. 2004; 4: 153-62.

13. Schmitz C, Hilpert J, Jacobsen C. Megalin deficiency offers protection from renal aminoglycoside accumulation. *J Biol Chem.* 2002; 277: 618-22.
14. Martinez-Salgado C, Lopez Hernandez FJ, Lopez Novoa JM. Glomerular nephrotoxicity of aminoglycosides. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2007; 223: 86-98.
15. Akilesh S, Juare N, Duffield JS, Smith KD. Chronic Ifosfamide toxicity: Kidney pathology and pathophysiology. *Am J Kidney Dis.* 2014; 63: 843-50.
16. Yao X, Panichipisal K, Kurtzman N, Nugent K. Cisplatin nephrotoxicity: A review. *Am J Med Sci.* 2009; 334: 115-24.
17. Misurac JM, Knoderer CA, Leiser JD et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug are an important cause of acute kidney injury in children. *J Pediatr.* 2013; 162: 1153-9.
18. Rudnick MR, Goldfarb S, Tumlin J. Contrast-induced nephropathy: is the picture any clearer? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3: 261-2.
19. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39: 930-6.
20. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int Suppl.* 2006; 11-5.
21. McCullough PA. Radiocontrast-induced acute kidney injury. *Nephron Physiol.* 2008; 109: 61-72.
22. Toprak O. Conflicting and new risk factors for contrast induced nephropathy. *J Urol* 2007; 178: 2277-83.
23. Briguori C, Airoldi F, D'Andrea D et al. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation.* 2007; 115: 1211-7.
24. Maioli M, Toso A, Leoncini M et al. Sodium bicarbonate versus saline for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *J Am CollCardiol.* 2008; 52: 599-604.
25. Recio-Mayoral A, Chaparro M, Prado B et al. The reno-protective effect of hydration with sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention: the RENOSTudy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1283-8.
26. Ribichini F, Graziani M, Gambaro G et al. Early creatinine shifts predict contrast-induced nephropathy and persistent renal damage after angiography. *Am J Med.* 2010; 123: 755-63.
27. Goldstein SL, Chawla LS. Renal Angina. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 943-9.
28. Goldstein SL, Mottes T, Simpson K et al. A sustained quality improvement program reduces nephrotoxic medication-associated acute kidney injury. *Kidney Int.* 2016; 90: 212-21.

Summary

MEDICINES AND ACUTE KIDNEY INJURY

M. Ćuk, S. Abdović, Ž. Mustapić

Introduction: There is no unique definition of acute kidney injury (AKI) in children. Currently there are several definitions, and among them the one most spread was published by "Kidney Disease Improving Global Outcome" (KDIGO). KDIGO defines AKI as a reduction in renal function that is presented by serum creatinine rise and low urine output. That definition includes the kidney failure as well but is not limited to it. AKI incidence among hospitalized children is 37-51% with highest incidents in patient that are treated with nephrotoxic medications, radiologic contrast and shock.

Goal: to emphasize connection of AKI with nephrotoxic medications and radiologic contrast, and to define risk groups for AKI development, and to inform with preventive and curative actions.

Method: Analysis of articles published on MEDLINE with key words: AKI, nephrotoxicity, acute renal failure, Contrast- induced AKI

Results: definition of old and new nephrotoxic substances, new preventive and curative solutions were found as well.

Descriptors: ACUTE KIDNEY INJURY, NEPRHOTOXIC MEDICATIONS, CONTRAST, BIOMARKERS